

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 418 B

(21) A bejelentés száma: 3702/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 08. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
898 063 1986. 08. 19. US

(51) Int. Cl.⁵

A 23 L 1/236
C 07 C 229/26

(40) A közzététel napja: 1989. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 01. 28. SZKV 92/01

(72) Feltalálók:

Barnett, Ronald Edward, Suffern, New York (US)
Roy, Glenn, Michael, Garnerville, New York (US)
Zanno, Paul Robert, Nanuet, New York (US)

(73) Szabadalmas:

General Foods Corporation, White Plains,
New York (US)

(54) **Eljárás 1-amino-dikarbonsav-észterek és az ezeket tartalmazó
édesítőszerke előállítására**

(57) KIVONAT

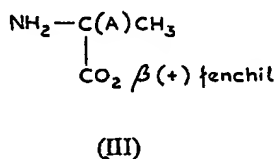
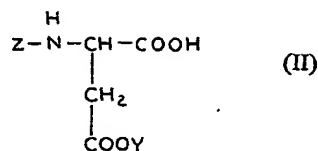
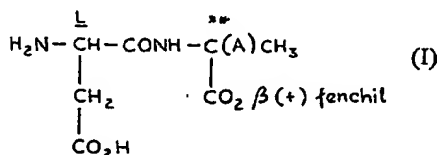
A találmány tárgya eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és élelmiszeriparilag elfogadható sóik előállítására, melyeknél

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azon feltétellel, hogy ha a ** -gal jelölt szénatom aszimmetriás azaz királis centrum, akkor a szóbanforgó szénatom körül D konfiguráció alakul ki.

Az eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános kép-

letű karbonsavat vagy karbonsav-származékot valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatnak, az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat eltávolítják, majd adott esetben az így előállított vegyületeket gyógyászati lag elfogadható sókká alakítják.

Az (I) általános képletű vegyületek élelmiszerekben és gyógyszerekben édesítőszerként alkalmazhatók.



A leírás terjedelme: 6 oldal , 2 ábra

BEST AVAILABLE COPY

HU 204 418 B

A találmány tárgya eljárás új, élelmiszerek édesítésére alkalmas (I) általános képletű vegyületek és élelmiszeriparilag elfogadható sóik előállítására, ahol a képletben

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal a feltétellel, hogy ha a ** gal jelölt szénatom aszimmetriás, vagyis királis centrum, akkor ezen szénatom körül D konfiguráció alakul ki.

A találmány szerinti vegyületek az α -L-aszparagil-D-alanin és az α -L-aszparagil-metil-alanin $\beta(+)$ -fenchil-, azaz 1,3,3-trimetil-2-norbornil-észterei.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületeket megfelelő élelmiszeripari vivőanyaggal együtt tartalmazó édesítőszerke előállítására.

Jelenleg a legszélesebb körben használt édesítőszerke természetes szénhidrátok. Ezek az anyagok – így például a cukor – eleget tesznek azon követelményeknek, hogy édes ízűek, viszont bőséges használatuk olyan káros következményekkel jár, mint pl. a nagy kalóriafelvétel és a táplálkozási egyensúly felborulása. Sok esetben ezen édesítőszerkekből az élelmiszerekben sokkal nagyobb mennyiséget kell alkalmazni, mint az gazdasági, táplálkozási vagy egyéb funkcionális megfontolások alapján kívánatos lenne.

A természetes édesítőszerke alkalmazásával járó hátrányok kiküszöbölése céljából jelentős kutatómunkát és költségeket áldoztak mesterséges édesítőszerke – mint például a szacharin, ciklamát, dihidrokalkon, aspartám stb. – előállítására.

Ilyen vegyületek leírása szerepel például a 3,780,189 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, mely a szacharóznál 25–150-szer nagyobb édesítő hatású észtereket említ.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesítő hatása nagyobb a technika állásában ismertekénél.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek hatásos édesítőszerke önmagukban vagy más édesítőszerkekkel együttesen alkalmazva, valamely, a szervezetbe bevitt anyagban pl. gyógyszerekben vagy élelmiszerekben. A találmány szerinti új vegyületekkel együttesen alkalmazható természetes és/vagy mesterséges édesítőszerke pl. a szacharóz, fruktóz, a kukoricaszirup szárazanyagtartalma, glükóz, xilit, szorbit, mannit, acetoszulfam, thaumatín, invertcukor, szacharin, tiófén-szacharin, meta-amino-benzoészav, ciklamát, klór-szacharóz, dihidrokalkon, hidrogénezett glükóz-szirupok, aspartám (L-aszparagil-L-fenil-alanin-metil-észter) és más dipeptidok, glicirrizin, steviosid stb.

A találmány szerinti édesítőszerkeket a szervezetbe beadandó anyagokhoz hozzáadhatjuk önmagukban vagy nem-toxikus hordozóanyagokkal, pl. a fent említett édesítőszerkekkel vagy egyéb élelmiszer-adalékanyagokkal, mint pl. savanyítószerke, természetes vagy mesterséges mézgák, sűrítőszerke pl. poliszénhidrátok, dextrinek vagy más szénhidrogén-jellegű élelmiszerek vagy azok származékai. Tipikus élelmiszerek és gyógyászati készítmények, melyekben a ta-

lálmány szerinti édesítőszerke alkalmazhatók pl. a szeszsmentes italok, szénsavas italok, keverésre kész italok stb., forrázott ételek (pl. főzelékek, gyümölcsök), mártások, fűszerek, saláta-öntetek, gyümölcslevek, szirupok, édességek, mint pl. fagyalt, pezsgőpor, cukormáz, pálcikákra szűrt ízesített, fagyasztott desszertek, cukorkák, rágógumik, liszttermékek, sütőipari termékek, félkész élelmiszerek (pl. kutyaeledel), fogkrém, szájjöblítők stb.

A találmány céljának megvalósítására az itt leírt vegyületeket általában olyan mennyiségben adjuk az élelmiszerhez, hogy a fogyasztásra kerülő termékben 0,0005–2 tömeg% koncentrációban legyenek jelen. Nagyobb mennyiségeket nem célszerű alkalmazni.

Az előnyösen alkalmazható mennyiségek az élelmiszer 0,001 tömeg%-ától kb. 1 tömeg%-ig terjednek. A találmány szerinti vegyületek puffertolt és puffertolatlan közegben egyaránt széles pH-tartományban pl. pH – 2 és 10, előnyösen pH – 3 és 7 között fejtik ki hatásukat.

Előnyösebben, ha édesítőszerként α -L-aszparagil-D-alanin- $\beta(+)$ -fenchil/-sztert használunk, a szerből az élelmiszerre számítva 0,0005–0,005 tömeg%-nyi mennyiséget alkalmazunk. Ha édesítőszerként α -L-aszparagil-2-metil-alanin- $\beta(+)$ -fenchil/-szter alkal-mazunk, akkor a felhasznált mennyiség a fentiniél szélesebb határok között változhat, de a legelőnyösebben az élelmiszerre számítva 0,0005–0,001 tömeg%-nyi lehet.

Kíváncsú, hogy ha a találmány szerinti édesítőszerkeket önmagukban vagy más édesítőszerkekkel együtt alkalmazzuk, az édesítőszerke vagy ezek kombinációjának szacharóz-ekvivalense (cukoregyenértéke) az élelmiszerre vagy gyógyszerre számítva kb. 2 és 40, előnyösebben kb. 3 és 15 tömeg% között legyen.

Az édesség meghatározására szolgáló ízesítési eljárás egyszerűen a szacharóz-egyenérték meghatározásából áll. Az élelmiszerek szacharóz-egyenértéke könnyen meghatározható. Egy adott tömeg%-nyi szacharózzal egyenértékű édesítőszer mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy az ismert koncentrációjú kóstoló oldatokat tartalmazó edénykéket egy tálcára helyezünk, és az oldatok édességét szabványos cukoroldatokéval hasonlítjuk össze.

A találmány szerinti vegyületek előállítására különböző reakciókat alkalmazhatunk. Az egyik reakcióse-ma szerint a (IV) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet (védett α -aszparaginsav) egy (III) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet (védett α -aszparaginsav) egy (III) általános képletű vegyülettel (amino-észter) kodenizálunk. Ezután a (IV) általános képletű dipeptidból eltávolítjuk az Y és Z védőcsoportot, így megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet. A képletekben

Z jelentése amino-védő csoport,

Y jelentése karboxil-védő csoport és

A jelentése a fentiekben megadott.

E csoportokra sok lehetséges példa található T.W. Green „Protective Groups in Organic Synthesis” (Vé-

dőcsoportok szerves szintézisekben) c. munkájában (John Wiley and Sons, 1981). Z csoportként előnyösen alkalmazható benzil-oxi-karbonil-, Y csoportként pedig benzilcsoport.

A (II) és (III) általános képletű vegyületeket a peptidkémiaiban hagyományosan alkalmazott módszerekkel reagáltatjuk egymással. Az egyik ilyen módszer kondenzálószerként diciklohexil-karbodiimidet (DCC) alkalmaz. A DCC-s módszert alkalmazhatjuk egyéb adalékokkal, pl. 4-dimetil-amino-piridinnel, réz(II)-ionnal vagy ezek nélkül. A DCC-s kondenzáló általában szobahőmérsékleten, különböző, a reagensekkel szemben inert oldószerekben. Így pl. oldószerként használhatunk N,N-dimetil-formamidot, 1,2-diklór-etánt, metilén-kloridot, toluolt stb. A reakciót előnyösen inert atmoszférában, pl. argon- vagy nitrogén-gázban hajtjuk végre. A reakció a reagensektől függően 2–24 óra alatt játszódik le.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek további ismert módszerekkel is előállíthatók. Az alábbiak e módszerek illusztrálására szolgálnak. Például a 3,786,039, a 3,833,533, a 3,879,372 és a 3,933,781 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik az N-terminálisán védett aszparaginsav-anhidrideknek aminosav-származékokkal végbemenő reakcióját. Ezek a védett aszparaginsav-anhidridek a fenti szabadalmi leírásokban ismertetett módon reagáltathatók a (III) általános képletű vegyületekkel a kívánt termékek előállítására.

A 3,786,039, számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak szerint a (III) általános képletű vegyületeket valamely inert oldószerekben közvetlenül reagáltatjuk olyan L-aszparaginsav-anhidriddel, melynek aminocsoportja formil-, karbo-benzil-oxi- vagy p-metoxi-karbo-benzil-oxi-csoporttal védett. A kondenzáló után a védőcsoport eltávolításával megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet. Az N-acil-aszparaginsav-anhidrideket előnyösen olyan szerves oldószerekben reagáltatjuk 1–2 mólnyi (III) általános képletű vegyülettel, mely mindkettőt oldja, és mindkettővel szemben inert. Alkalmas (de nem kizárólagosan alkalmazható) oldószerek: etil-acetát, metil-propionát, tetrahidrofuran, dioxán, etil-éter, N,N-dimetil-formamid és benzol. A reakciót 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A kondenzáció után az N-acil-csoportot ismert módon végrehajtott katalitikus hidrogénezéssel, vagy hidrogén-bromiddal vagy sósavval távolítjuk el. Az amerikai egyesült államokbeli 3,879,372 számú szabadalmi leírás szerint ez a kondenzációs reakció vizes közegben is végrehajtható pH = 4 és 12 között, -10 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

A kívánt vegyületek szintetizálásának egy másik módszere az, hogy a (III) általános képletű vegyületeket olyan alkalmas aszparaginsav-származékokkal reagáltatjuk, melyekben az amino- és a β -karboxi-csoportokhoz védőcsoport kapcsolódik, az α -karboxi-csoportot pedig valamilyen reakcióképes észtercsoporttal alakítottuk át. Az aminocsoport védőcsoportja lehet pl. benzil-oxi-karbonil-csoport, a β -karboxi-cso-

porté valamilyen benzil-észter, a reakcióképes észtercsoport pedig lehet pl. p-nitro-fenil-csoport, de ezeken kívül számos más védő- és funkciós csoportot is alkalmazhatunk. Az így kapott (IV) általános képletű termékekből a 3,475,403 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint eltávolíthatjuk a védőcsoportokat, hogy megkapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületeket.

Egy alternatív eljárás a kívánt vegyületet L-aszparaginsav-tiokarboxiandhidriddel reagáltatunk Vinick és Jung módszere szerint (Tet.lett. 23, 1315-18/1982). Egy további kapcsolási módszert íj le T. Myazawa (Tet. Lett. 25 771/1984).

A kiindulási (III) általános képletű vegyületeket a szakmában ismert módszerekkel állítjuk elő, pl. a szokásos észterezési eljárásokkal oly módon, hogy a szabad savat vagy származékát – pl. észterét vagy anhidridjét – észterezési körülmények között, pl. ásványi savak (sósav vagy kénsav) vagy szerves savak, pl. p-toluolszulfonsav jelenlétében a megfelelő alkohollal reagáltatjuk. A reakcióhőmérséklet -70 °C-tól a visszafolyási hőmérsékletig terjedhet. A reakciót olyan oldószerekben hajtjuk végre, mely mindkét reagenst oldja, és ugyanakkor mindkettővel szemben inert. Az oldószerek lehet metilén-klorid, dietil-éter, dimetil-szulfid, N,N-dimetil-formamid stb.

Ami a védőcsoportoknak a (IV) általános képletű vegyületekből és a (III) általános képletű, védett aminocsoportot tartalmazó kiindulási anyagokból történő eltávolítását illeti, a technika állásában egy sor ilyen módszer ismeretes, s ezek a védőcsoport természetétől függően előnyösen alkalmazhatók. Ilyen eljárás például a szénen megkötött palládiummal végzett katalitikus hidrogénezés vagy az 1,4-ciklohexadiénnel végzett transzfer hidrogénezés. A reakciót általában szobahőmérsékleten hajtjuk végre, de végezhetjük 5 és 65 °C közötti hőmérsékleten is. A reakciót általában valamely alkalmas oldószerek jelenlétében hajtjuk végre, mely lehet pl. víz, metanol, etanol, dioxán, tetrahidrofuran, ecetsav, t-butil-alkohol, izopropanol vagy ezek keveréke. A reakciót rendszerint $4,2 \times 10^4$ Pa hidrogénnyomás alatt hajtjuk végre, de végezhetjük az $1,7 \times 10^4$ és $2,1 \times 10^5$ Pa közötti teljes nyomástartományban. A reakció kvantitatív lefutásához 1–24 óra szükséges.

A fenti szintézisek bármelyikében a kívánt terméket előnyösen kristályosítással nyerhetjük ki a reakciókeverékből. Más esetben használhatunk e célra normál vagy fordított fázisú kromatográfiát, továbbá folyadék/folyadék extrakciót (kioldást) vagy egyéb ismert módszereket. A termékeket átkristályosítással tisztíthatjuk.

A kívánt (I) általános képletű vegyületeket rendszerint szabad sav alakjában kapjuk meg, de kinyerhetjük azokat fiziológiailag elfogadható sóik, mint pl. hidrokloridok, foszfátok vagy hidrofoszfátok alakjában, vagy pedig alkálifém-sóik, pl. nátrium-, kálium-, lítium- vagy alkáliföldfém-, pl. kalcium- vagy magnézium-, valamint alumínium-, cink-, stb. sóik alakjában.

Az (I) általános képletű szabad peptidszármazékokat a szokásos módszerekkel alakítjuk át fiziológiailag elfogadható sókká, pl. úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet valamely ásványi savval, alkálifém-hidroxiddal, alkálifém-oxiddal vagy -karbonáttal vagy más, bonyolultabb szerkezetű vegyülettel reagáltatjuk.

Ezen fiziológiailag elfogadható sók ugyancsak használhatók édesítőszerként, oldhatóságuk és stabilitásuk rendszerint nagyobb, mint a szabad vegyületeké.

A találmány szerinti, aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek előfordulhatnak racem vagy optikailag aktív alakban.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításakor az L,L-diasztereomer – habár önmagában nem édes – összekeveredhet az L,D sztereoizomerrel. Az L,L és az L,D sztereoizomer keveréke édesítő hatású, de nem annyira édes, mint a tiszta L,D sztereoizomer.

Az alábbi példák a találmány illusztrálására szolgálnak. A példákban az érzékszervi értékelést egy szakértői bizottság végezte, melynek tagjai a példa szerinti vegyületek ismert tömegkoncentrációjú vizes oldatait szacharóz standard oldatokkal hasonlították össze. A vizsgálati eredmények szerint a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesítő hatása 900–5900-szor nagyobb a szacharóznál, ami azt jelenti, hogy ezek a vegyületek az aszpartámnál 5–23-szor édesebbek.

Cb2 jelentése a példákban benzil-oxi-karbonil-csoport.

1. példa

α -aszparagil-2-metil-alanin- β (+)-fenchil/-észter

1 mól N-benzil-oxi-karbonil-amino-izovajsavat (Chemical Dynamics Inc.) 0 °C-on, argon-atmoszférában 50 ml diklór-etánban oldunk, majd hozzáadunk 0,5 mól-ekvivalens piridint és 1 mól-ekv. β (+)-fenchil-alkoholt 10 ml diklór-etánban oldva. Végül szilárd anyag alakjában 1,1 mól-ekv. diciklohexil-karbodimidet adunk hozzá, 5 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd a karbamidot leszűrjük, és a szűrletet 5 ml petroléterrel hígítjuk. Az oldatot ismételt szűréssel tisztítjuk, majd nagy vákuumos forgó vákuumbepárlóban paszta sűrűségűre pároljuk. A terméket szilikagél oszlopon petroléter és etil-acetát 15:1 arányú elegyével kromatografáljuk, így fehér, kristályos anyagot kapunk. NMR (CDCl₃): δ 0,90 (s,3H), 1,05 (s,3H), 1,10 (s, 3H), 1,20–1,80 (m,7H), 1,60 (s,6H), 4,20 (s,1H), 5,10 (s,2H), 5,55 (s,1H), 7,40 (s,5H). $[\alpha]^{25}_D = -11,65^\circ$ (MeOH). O.p.: 83–85 °C. A fenti módon kapott észterből a védőcsoportot a szokásos módon – szénen megkötött – eltávolítjuk, így a szabad aminocsoportot tartalmazó észtert kvantitatív kihozattal kapjuk meg.

Az aminot azonnal feloldjuk dimetil-formamidban, és réz(II)-kloridos eljárással aszparaginsav prekursorrá alakítjuk át, így 90%-os hozammal kapjuk az N-cbz- α -L-aszparaginsav- β -benzilészter- α -2-metil-

alanin- β (+)-fenchil/-észtert.

NMR (CDCl₃): δ 0,90 (d,3H), 1,05 (s,3H), 1,10 (s,3H), 1,20–1,80 (m,7H), 1,6 (d,6H), 2,7–3,15 (m,2H), 4,1–4,2 (m,1H), 4,20 (s,1H), 4,60 (s,1H), 5,10 (s,4H), 5,60 (d,1H), 5,90 (d,1H), 5,90 (d,1H), 7,40 (s,10H).

A termékből a védőcsoportot hidrogénezéssel eltávolítjuk, majd Rp C₁₈ oszlopkromatográfiával, eluensként metanol és víz 85:15 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk.

$[\alpha]^{25}_D = -3,30^\circ$.

A kapott vegyülettel végzett édesség-meghatározások eredményei az 1. táblázaton láthatók.

A táblázatban a + gal jelölt szám azt jelenti, hogy a szóbanforgó vegyület az 1. oszlopban megadott koncentrációban hányszor édesebb a szacharóznál.

1. táblázat

Koncentráció (tömeg%)	Szacharóz- ekvivalens %	A szacharóz viszonyított édesség ⁺
0,00750	8,5	1133
0,00375	6,0	1600
0,00185	5,7	3100
0,00692	3,5	3800
0,0025	6,0	2400
0,0025	4,3	1733
0,0025	4,25	1700
0,005	7,37	1475
0,005	7,0	1400
0,005	6,0	1200
0,01	9,25	925
0,01	9,0	900

2. Példa

α -L-aszparagil-D-alanin/ β (+)-fenchil/-észter A / lépés: oxo- β (+)-fenchol (1,3,3-trimetil-2-norbornanol) előállítása

72,65 g alumínium-izopropoxidot 300 ml frissen desztillált izopropil-alkoholban szuszpendálunk, és a visszafolyós hűtővel forralt szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadunk 27,1 g R-(-)-fenchont (1,3,3-trimetil-2-norbornanon) 50 ml izopropanolban oldva. A reakció 6 napon át folytatódott, ekkor megállapítottuk, hogy a ketonnak több mint 50%-a redukálódott. Kapilláris kromatográfiával (Supelcowax 10) azt is megállapítottuk, hogy a fenchol exo/endo aránya 3:1. Lehűlés után a keveréket leszűrjük, és diklór-metánnal alaposan átmossuk. A csapadékot 100 ml 5%-os sósav-oldatban oldjuk, és 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött diklór-metános oldatokat 50 ml 5%-os sósav-oldattal, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés és az oldószer eltávolítása után 23,44 g olajat kapunk, mely 40% visszamaradt fenchont 60% α és β fenchol izomert tartalmaz.

12 g (0,78 mól) α - és β -fenchol, 11,9 ml (1,1 mól-ekv.) trietil-amin és 15,9 g (1,1 mól-ekv.) p-nitro-ben-

zól-klorid keverékét 500 ml vízmentes diklór-metánban 24 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk. A β - és α -észter keverékét szilikagélen gyorskromatográfiával, hexán és etil-acetát 40:1 arányú keverékének alkalmazásával választjuk el, így 6,0 g exo-fenchil-p-nitrobenzoátot izolálhatunk (benzolban $[\alpha]_D^{25} = -17,1^\circ$). A nitrobenzoát észter bázisos hidrolízisével (metil-alkoholban oldott nátrium-hidroxid feleslegével visszafolyós hűtő alatt forralva) 3 g fenchont kapunk, melyben a β és az α^D komponens aránya 9:1.

β -(+)-fenchol $[\alpha]_D^{25} = +23,4^\circ$ (tisztá).

NMR: δ 0,95-1,8 (16H, m, CH_2 , CH_3)

3,0 ppm (1H, s, CH-O).

b/ lépés: N-cbz-D-alanin- β (+)-fenchil-észter előállítása

1,3 g β -(+)-fencholt 20 ml vízmentes diklór-metánban oldunk, majd keverés közben hozzáadunk 1,9 g (0,0084 mól) N-cbz-D-alanint, és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután 0,113 g p-dimetil-amino-piridint és 1,91 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá, majd 24 óra elteltével a reakciót leállítjuk, és a keveréket leszűrjük. Az oldószert elpárologtatjuk, az olajszerű maradékot dietil-éterben oldjuk, 25 ml 5%-os sósav-oldattal, 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Leszűrés és az oldószert elpárologtatása után a terméket szilikagéles kromatográfiával tisztítva 1,86 g N-cbz-alanin- β (+)-fenchil-észtert kapunk; $[\alpha]_D^{25} = 3,86^\circ$.

NMR: δ 0,8-1 ppm (19H, m, CH_2 , CH_3); 4,2 ppm (1H, s, CH-O); 4,4 ppm (1H, m, CH-C); 5,1 ppm (2H, CH_2 -Ph) 5,4 ppm (1H, d, NH); 7,4 ppm (5H, s, Ph).

c/ lépés: D-alanin- β (+)-fenchil-észter előállítása

Az 1,86 g N-cbz-D-alanin- β (+)-fenchil-észtert 50 ml metanolban oldjuk, és 0,1 g 5%-os, szénen megkötött palládium jelenlétében Paar bombában hidrogénezzük. 2 óra múlva a reakció befejeződik, ekkor a reakcióelegyet Celiten leszűrjük, metanollal mossuk, bepároljuk, és a kikristályosodott maradékot diklór-metánban feldoljuk.

D/ lépés: N-cbz- β -benzil-L-aszparagil-D-alanin- β (+)-fenchil-észter előállítása

A 0,0035 mól D-alanin-észtert tartalmazó diklór-metános oldathoz ekvimoláris mennyiségű (1,27 g) β -benzil-N-cbz-L-aszparaginsavat és 0,526 g réz(II)-kloridot adunk. A réz(II)-klorid feloldása után 0,81 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. 24 óra múlva a reakció befejeződik, a karbamidot leszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. A sárga olajat 25 ml dietil-éterben oldjuk, 25 ml 5%-os sósav-oldattal, 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk. Az éteres réteget magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 0,95 g terméket kapunk.

NMR: δ 0,85-1,80 (19H, m, CH_2 , CH_3); 4,2 ppm (1H, s, CH-O); 4,5-4,7 ppm (2H, m, N-CH-C); 5,1 ppm (4H, s, OCH_2 -Ph); 5,95 ppm (1H, d, NH); 7,05 ppm (1H, d, NH); 7,4 ppm (10H, s, Ph).

E/ lépés: α -L-aszparagil-D-alanin- β (+)-fenchil-észter előállítása

0,95 g védett dipeptidet 50 ml metanolban oldunk, és hozzáadunk 0,1 g 10%-os csontszén-palládiumot, majd 2 órán át hidrogénezzük. Az oldatot leszűrve és szárazra párolva 0,194 g szilárd anyagot kapunk; $[\alpha]_D^{25} = 0,867^\circ$.

A terméket fordított fázisú, nagynyomású folyadék-kromatográfiával (metanol 85%-os vizes oldatával) tisztítjuk, így 75 mg L-aszparagil-D-alanin- β (+)-fenchil-észtert kapunk.

10 NMR: δ 0,8-1,8 (19H, m, CH_2 , CH_3); 2,3-2,4 ppm (2H, m, N-CH); 8,8 ppm (1H, s, NH-C).

A vegyületek édességének meghatározásakor a 2. táblázaton látható eredményeket kaptuk.

15 A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesebbek és stabilabbak a technika állásában ismert vegyületeknél.

2. táblázat

	Koncentráció (tömeg%)	Szacharóz- ekvivalens %	A szacharóz viszonyított édesség ⁺
20	0,0012	0,6	5000
	0,00024	1,42	5900
25	0,00047	2,28	4900
	0,0092	4,7	5100
	0,00185	6,5	3500
	0,0025	6,3	2400
	0,00375	8,6	2300
30	0,005	9,3	1860
	0,005	10,0	2000
	0,0075	9,0	1200
	0,01	11,0	1100

35 *ez a szám azt jelenti, hogy a szóbanforgó vegyület az 1. oszlopban megadott koncentrációban hányszor édesebb a szacharóznál

3. példa

40 Az 1. példa szerinti α -L-aszparagil-2-metil-alanin- β (+)-fenchil-észter, a 2. példa szerinti α -L-aszparagil-D-alanin- β (+)-fenchil-észter és aszpartám (L-aszparagil-L-fenil-alanin-metilészter) stabilitását vizsgáltuk pH - 3, 5 ill. 7-es pufferoldatban, 50, 75 ill. 100 °C-os hőmérsékleten. Az alábbi eredményeket kaptuk:

Az élettartam fele, órákban

100 °C-on

	pH 3	pH 5	pH 7
50 1. Példa	8,4	33	65
2. Példa	3,9	14	10
Aszpartám	5,3	5,3	

Az élettartam fele, napokban

75 °C-on

	pH 3	pH 5
55 1. Példa	3,0	15
2. Példa	1,3	5,1
Aszpartám	0,9	1,1

60

Az élettartam fele, napokban
50 °C-on

	pH 3	pH 5
1. Példa	64	150
2. Példa	22	131

A 3, 5 ill. 7 pH-értékű puffer-oldatokban az 1. és 2. példa szerint édesítőszer kiváló stabilitást mutatnak. Az 1. és 2. példa szerinti vegyületek a vizsgálathoz használt puffer-oldatokban stabilabbnak bizonyultak az aszpartámnál, kivéve a pH-jú oldatot 10 °C-on, melyben az aszpartám az 1. és 2. példa szerinti vegyületek közé eső stabilitást mutatott. Az 1. példa szerinti vegyület stabilabb a 2. példa szerintinél. 75 és 100 °C-on, 3 és 5 pH-jú oldatokban az 1. példa szerinti vegyület fél élettartma 2–3-szor hosszabb, mint a 2. példa szerinti vegyületé. pH = 5-ös oldatban 50 °C-on az 1. példa szerinti vegyület fél élettartama 1,1–2,9-szer hosszabb, mint a 2. példa szerinti vegyületé.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal feltétellel, hogy ha a ** -gal jelölt szénatom aszimmetriás, azaz királis centrum, akkor a szóbanforgó szénatom körül D konfiguráció alakul ki – *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat

vagy karbonsav-származékot – ahol Z jelentése hidrogénatom vagy aminovédő csoport, Y jelentése hidrogénatom vagy karboxivédő csoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – ahol A jelentése a fenti – kondenzálunk, az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat eltávolítjuk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.

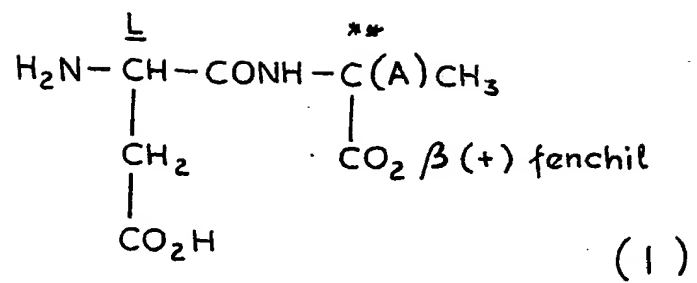
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás α -L-aszparagil-D-alanin- $[\beta(+)-1,3,3$ -trimetil-2-norbornil-észter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás α -L-aszparagil-2-metil-alanin- $[\beta(+)-1,3,3$ -trimetil-2-norbornil-észter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

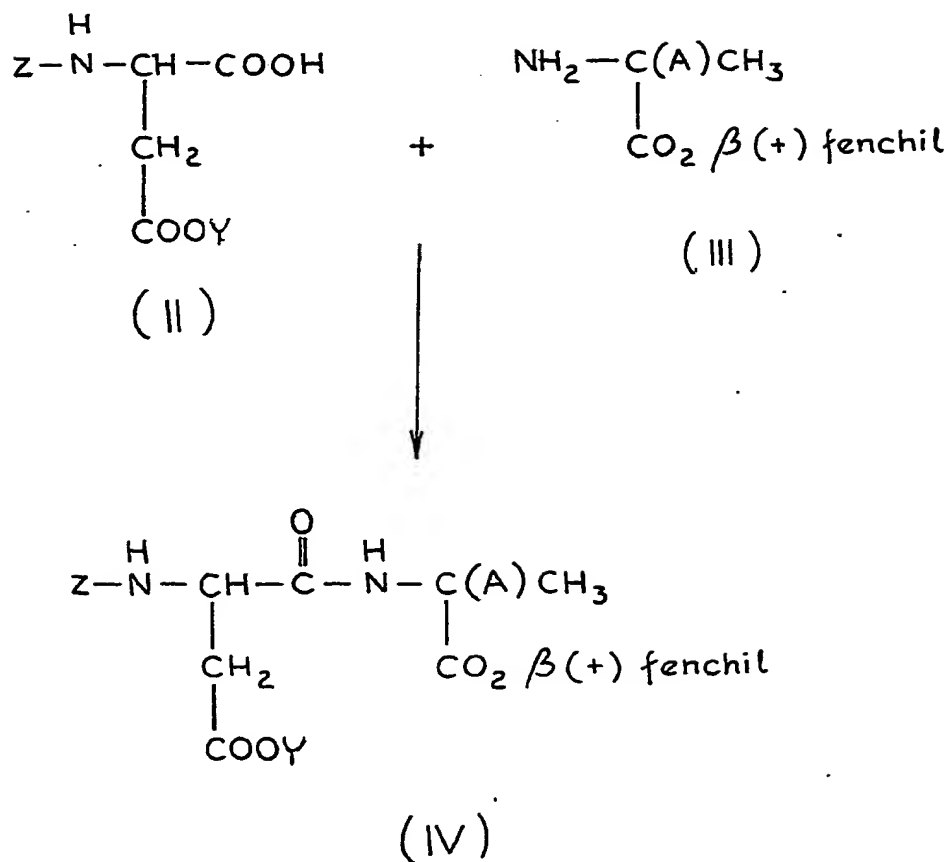
4. Eljárás édesítőszer előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő élelmiszeripari vívőanyagot és adott esetben adalékanyagokat az 1. igénypont szerinti eljárással előállított α -L-aszparagil-2-metil-alanin- $[\beta(+)-1,3,3$ -trimetil-2-norbornil-észter édesítőszerként hatásos mennyiségével összekeverünk.

5. Eljárás édesítőszer előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő élelmiszeripari vívőanyagot és adott esetben adalékanyagokat az 1. igénypont szerinti eljárással előállított α -L-aszparagil-D-alanin- $[\beta(+)-1,3,3$ -trimetil-2-norbornil-észter édesítőszerként hatásos mennyiségével összekeverünk.

HU 204418 B
Int. Cl.⁵: A23L 1/236



A reakcióvázlat



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.